

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-506468

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月8日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 275/40  
A 6 1 K 31/135  
31/17  
31/215  
31/27

C 0 7 C 275/40  
A 6 1 K 31/135  
31/17  
31/215  
31/27

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-500302  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 6月4日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 11月19日  
(86) 国際出願番号 PCT/J P 96/01500  
(87) 国際公開番号 WO 96/39382  
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 12月12日  
(31) 優先権主張番号 9511355.1  
(32) 優先日 1995年6月6日  
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)  
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, CN, J P, K R, US

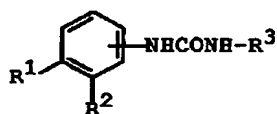
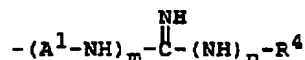
(71) 出願人 藤沢薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
(72) 発明者 伊藤 清隆  
兵庫県明石市二見町東二見1279-207  
(72) 発明者 グレン W スピアース  
大阪府池田市緑が丘2-2-13-101  
(72) 発明者 山中 敏夫  
大阪府大阪市旭区赤川1-4-5  
(72) 発明者 原田 敬子  
兵庫県宝塚市中筋山手1-2-10-203  
(72) 発明者 堀田 由香  
兵庫県宝塚市売布1-21-14

最終頁に続く

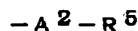
(54) 【発明の名称】 5-HT拮抗剤としての尿素誘導体

(57) 【要約】

式

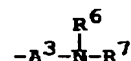
[式中、R<sup>1</sup>はシアノ基、チオカルバモイル基、式

(式中、R<sup>4</sup>は水素、任意に置換されたアリールを有してもよい低級アルキル基、アシル基、任意に置換されたアリール基、低級アルキルチオ基または1-低級アルキルインドリル基、A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、mおよびnはそれぞれ0または1、をそれぞれ示す。) で表される基、式



(式中、R<sup>5</sup>はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-アリールピペラジン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基ま

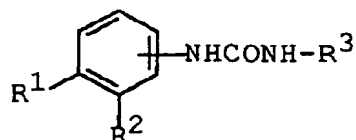
たはイミダゾール-1-イル基、A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、をそれぞれ示す。) で表される基、または式



(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素、任意に置換されたアリール基、アシル基、ピリジル (低級) アルキル基、チエニル (低級) アルキル基、3, 4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ) (任意に置換されたアリール) メチル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、A<sup>3</sup>は低級アルキレン基、をそれぞれ示す。) で表される基、R<sup>2</sup>は水素; またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に結合して、

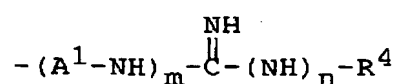
## 【特許請求の範囲】

## 1. 式



[式中、R<sup>1</sup>はシアノ基、チオカルバモイル基、

式



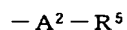
(式中、R<sup>4</sup>は水素、任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、アシル基、任意に置換されたアリール基、低級アルキルチオ基または1-低級アルキルインドリル基、

A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、

mおよびnはそれぞれ0または1、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

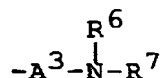


(式中、R<sup>5</sup>はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-アリールピペラジン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール-1-イル基、

A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素、任意に置換されたアリール基、アシル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3, 4-ジヒ

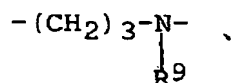
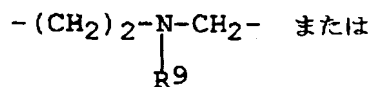
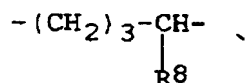
ドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ) (任意に置換されたアリール) メチル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

A<sup>3</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。) で表される基、

R<sup>2</sup>は水素; または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に結合して、



(式中、R<sup>8</sup>はアミノ基またはアシルアミノ基、

R<sup>9</sup>は水素、アシル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

をそれぞれ示す。) を形成、

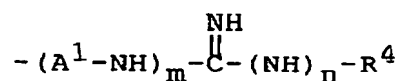
R<sup>3</sup>は1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフランニル基または任意に置換されたアリール基、

をそれぞれ意味する。]

で表される化合物および医薬として許容されるその塩。

2. R<sup>1</sup>がシアノ基、チオカルバモイル基、

式



(式中、R<sup>4</sup>は水素、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ジ(低級アルコキシ)フェニル(低級)アルキル基、フェニル(低級)アルコキシカル

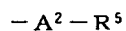
ボニル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、低級アルキルチオ基または  
1-低級アルキルインドリル基、

$A^1$ は低級アルキレン基、

mおよびnはそれぞれ0または1、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

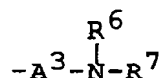


(式中、 $R^5$ はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-フェニルピペラジン-1-  
イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基  
、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール  
-1-イル基、

$A^2$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



(式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素、フェニル基、低級アルカノイル基、フ  
ェニル(低級)アルコシカルボニル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニ  
ル(低級)アルキル基、3, 4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイ  
ミノ)(フェニル)メチル基、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、  
ナフチル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルキル)フ  
ェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルコキシ)フ  
ェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリハ

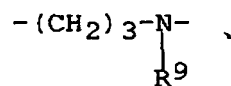
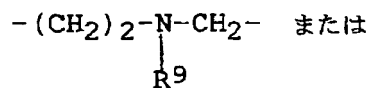
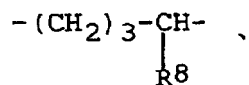
ロ)フェニル(低級)アルキル基、[トリハロ(低級)アルコキシ]フェニル(低  
級)アルキル基または[低級アルコキシ][トリハロ(低級)アルコキシ]フ  
ェニル(低級)アルキル基、

$A^3$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、

R<sup>2</sup>が水素；または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に結合して、



(式中、R<sup>8</sup>はアミノ基または低級アルカノイルアミノ基、

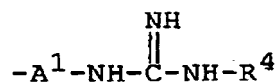
R<sup>9</sup>は水素、フェニル（低級）アルコキシカルボニル基またはフェニル（低級）アルキル基、

をそれぞれ示す。）を形成、

R<sup>3</sup>が1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基またはN、N-ジ（低級アルキル）アミノフェニル基、である請求項1に記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>がシアノ基、チオカルバモイル基、

式



(式中、R<sup>4</sup>は水素またはフェニル（低級）アルコキシカルボニル基、

A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。）で表される基、

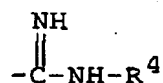
式



(式中、R<sup>4</sup>はフェニル基または1-低級アルキルインドリル基、

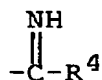
A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、  
をそれぞれ示す。)で表される基、

式



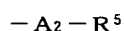
(式中、R<sup>4</sup>は水素、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ジ(低級アルコキシ)フェニル(低級)アルキル基、フェニル基または低級アルコキシフェニル基を示す。)で表される基、

式



(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキルチオ基を示す。)で表される基、

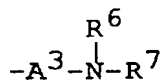
式



(式中、R<sup>5</sup>はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール-1-イル基、

A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、  
をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素、フェニル基、低級アルカノイル基、フェニル(低級)アルコシカルボニル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3, 4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ)(フェニル)メチル基、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ナフチル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルキル)フ

フェニル（低級）アルキル基、（モノーまたはジーまたはトリ低級アルコキシ）フェニル（低級）アルキル基、（モノーまたはジーまたはトリハロ）フェニル（低級）アルキル基、[トリハロ（低級）アルコキシ]フェニル（低級）アルキル基または[低級アルコキシ][トリハロ（低級）アルコキシ]フェニル（低級）アルキル基、

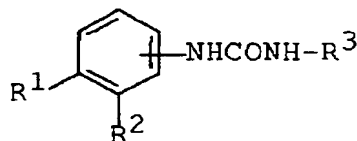
$A^3$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。）で表される基、

$R^2$ が水素、

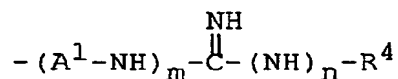
である請求項2に記載の化合物。

4. 式



[式中、 $R^1$ はシアノ基、チオカルバモイル基、

式



(式中、 $R^4$ は水素、任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、アシル基、任意に置換されたアリール基、低級アルキルチオ基または

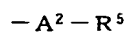
1-低級アルキルインドリル基、

$A^1$ は低級アルキレン基、

$m$ および $n$ はそれぞれ0または1、

をそれぞれ示す。）で表される基、

式



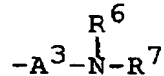
(式中、 $R^5$ はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-アリールピペラジーン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基

、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール-1-イル基、

A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



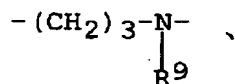
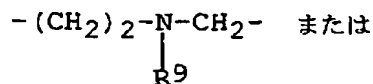
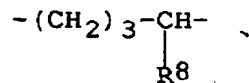
(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素、任意に置換されたアリール基、アシル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3, 4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ)(任意に置換されたアリール)メチル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

A<sup>3</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、

R<sup>2</sup>は水素; または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に結合して、



(式中、R<sup>8</sup>はアミノ基またはアシルアミノ基、

R<sup>9</sup>は水素、アシル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

をそれぞれ示す。)を形成、

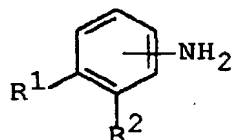
R<sup>3</sup>は1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基または任意に置換されたアリール基、

をそれぞれ意味する。]



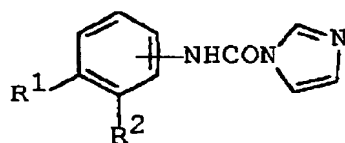
で表される化合物または医薬として許容されるその塩の製造法であって、

(1) 式



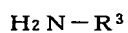
(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を、1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応させて、式



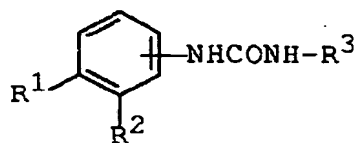
(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得て、さらに続いて、得られた化合物またはその塩を、式



(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

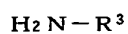
で表される化合物またはその塩と反応させて、式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

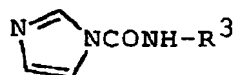
で表される化合物またはその塩を得るか、または

(2) 式



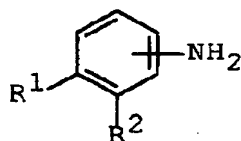
(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を、1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応させて、式



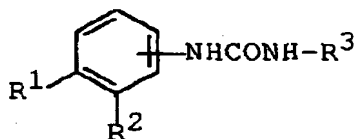
(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得て、さらに続いて、得られた化合物またはその塩を、式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

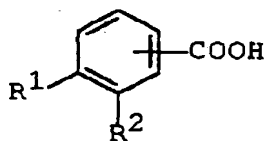
で表される化合物またはその塩と反応させて、式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

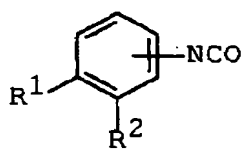
で表される化合物またはその塩を得るか、または

(3) 式



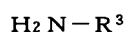
(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩をクルチウス転位反応に付して、式



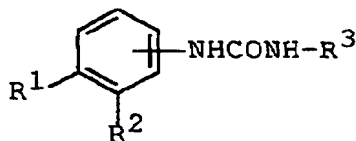
(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得て、さらに続いて、得られた化合物またはその塩を、式



(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩と反応させて、式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

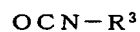
で表される化合物またはその塩を得るか、または

(4) 式



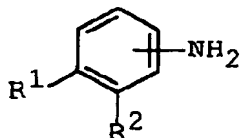
(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩をクルチウス転位反応に付して、式



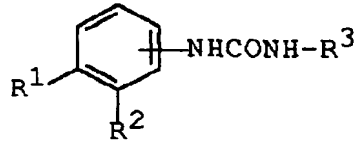
(式中、 $R^3$ は前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得て、さらに続いて、得られた化合物またはその塩を、式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩と反応させて、式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

5. 請求項1に記載の化合物と医薬として許容される担体または賦形剤を含有する医薬組成物。

6. 請求項1に記載の化合物を医薬として許容される担体または賦形剤と混合することからなる医薬組成物の製造方法。

7. 請求項1に記載の化合物の医薬としての用途。

8. 請求項1に記載の化合物の5-HT拮抗薬としての用途。

9. 請求項1に記載の化合物の5-HT<sub>2c</sub>拮抗薬としての用途。

10. 請求項1に記載の化合物の、5-HT媒介疾患を治療するための医薬の製造への利用。

11. 請求項1に記載の化合物をヒトまたは動物に投与することからなる5-HT媒介疾患の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 5-HT拮抗剤としての尿素誘導体

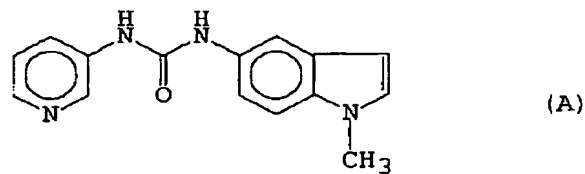
## 技術分野

この発明は新規の尿素誘導体および医薬として許容されるそれらの塩に関する。より詳しくは、この発明は、5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）拮抗作用などの薬理活性を有する新規の尿素誘導体および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

前記の尿素誘導体または医薬として許容されるそれらの塩は、ヒトまたは動物における中枢神経系（CNS）疾患、たとえば不安；鬱病；強迫性障害；偏頭痛；無食症；アルツハイマー病；睡眠障害；過食症；パニック発作；コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどの薬物乱用からの禁断症状；分裂病；さらには脊髄損傷および／または水頭症などの頭部損傷などに関連する疾患の治療または予防のための5-HT拮抗薬として有用である。

## 従来技術

この分野における最新技術に関して、たとえば下記の式が知られている。

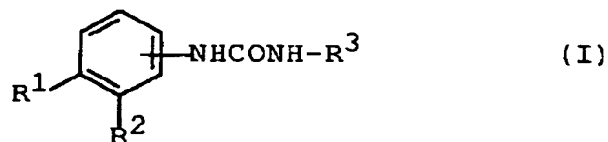


(WO 93/18026)

## 発明の開示

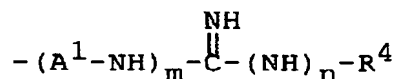
広範な研究の結果、この発明の発明者は、強力な薬理活性を有する尿素誘導体を得ることができた。

この発明の尿素誘導体は新規であり、下記の式（I）



[式中、R<sup>1</sup>はシアノ基、チオカルバモイル基、

式



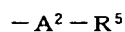
(式中、R<sup>4</sup>は水素、任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、アシル基、任意に置換されたアリール基、低級アルキルチオ基または1-低級アルキルインドリル基、

A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、

mおよびnはそれぞれ0または1、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

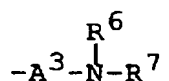


(式中、R<sup>5</sup>はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-アリールピペラジン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール-1-イル基、

A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素、任意に置換されたアリール基、アシル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3, 4-

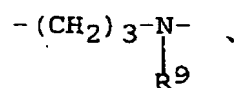
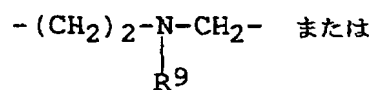
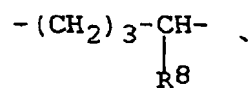
ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ)(任意に置換されたアリール)メチル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

A<sup>3</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、

R<sup>2</sup>は水素；または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に結合して、



(式中、R<sup>8</sup>はアミノ基またはアシルアミノ基、

R<sup>9</sup>は水素、アシル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、

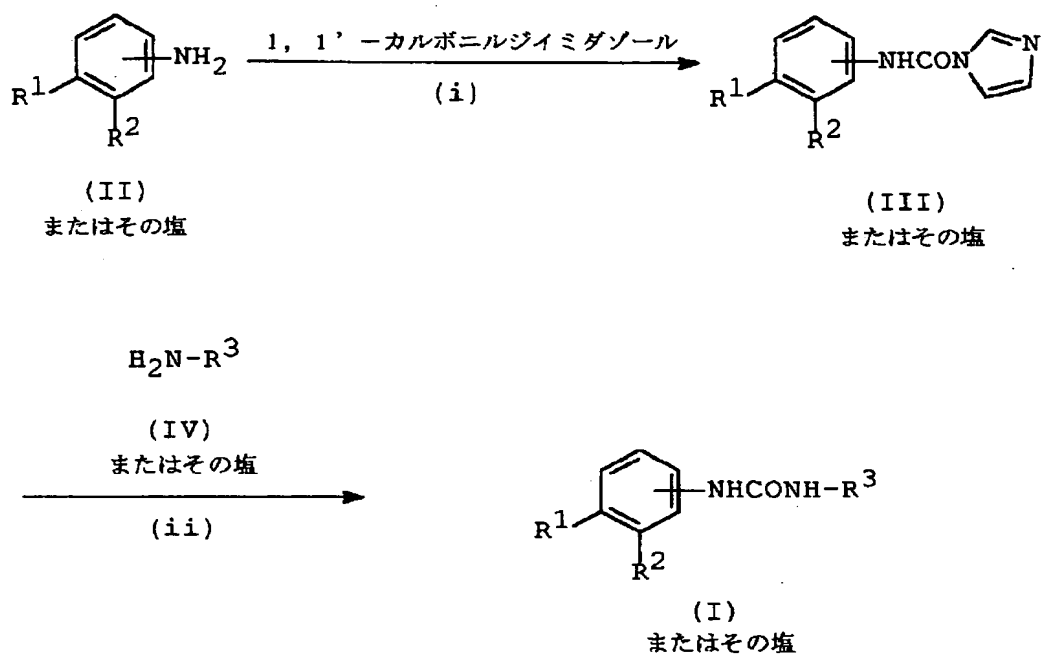
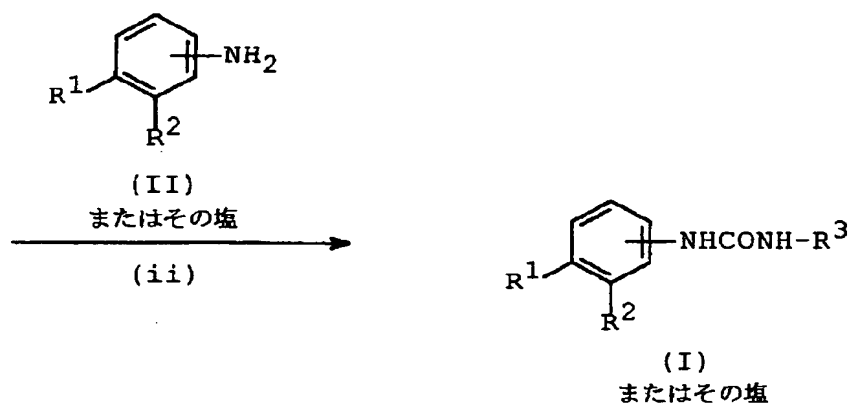
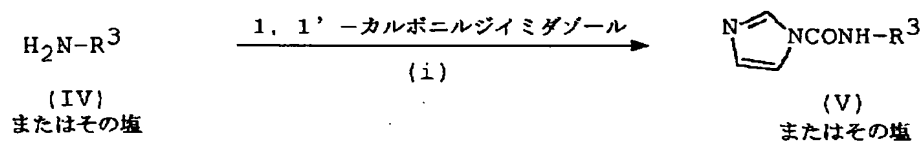
をそれぞれ示す。)を形成、

R<sup>3</sup>は1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基または任意に置換されたアリール基、  
をそれぞれ意味する。]

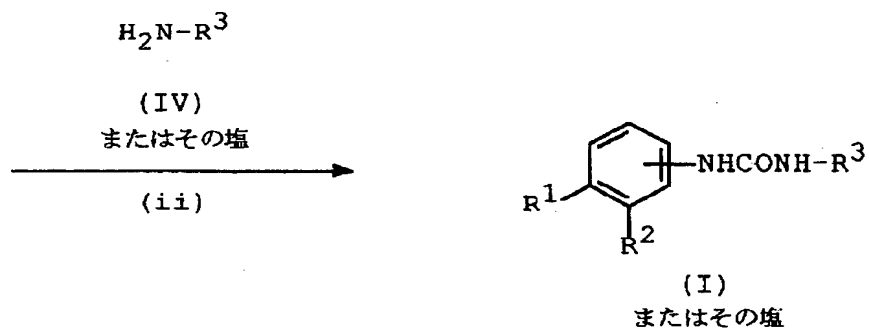
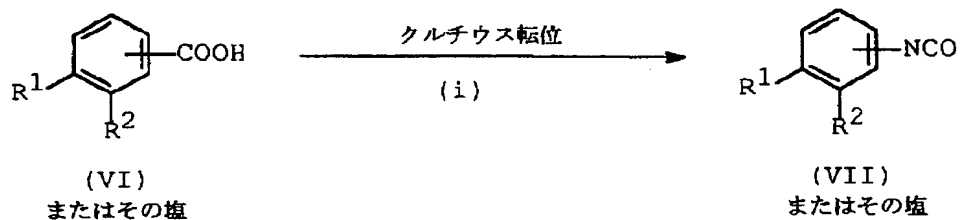
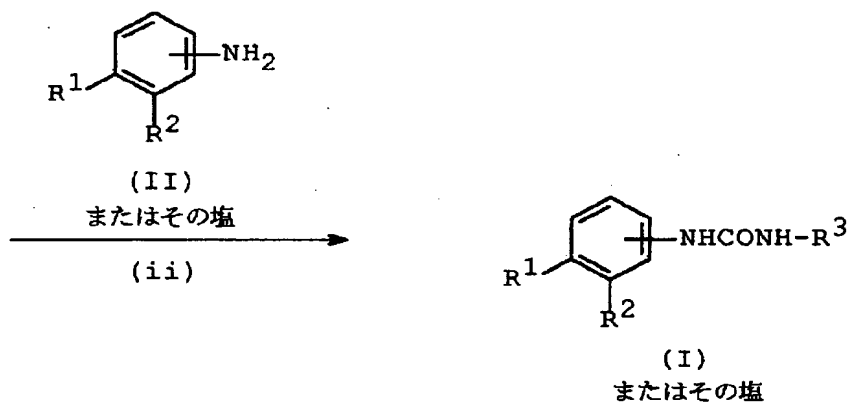
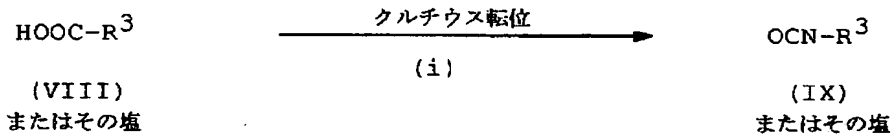
で表される。

この発明にしたがって、目的化合物(I)は、下記の主要製造法によって製造することができる。

#### 製造法1

製造法 2製造法 3



製造法4

[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ前記定義の通りである。]

さらに、上記の製造法1ないし4によって製造された目的化合物(I)は、下記の実施例に示すように、この発明の化合物の範囲内で、それらの側鎖の転換によって達成することができる。

化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) の好適な塩は、慣用の無毒の医薬として許容される塩であって、塩基との塩または酸付加塩、たとえば無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩；有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など）など；

無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）；塩基性または酸性のアミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などを挙げることができ、好ましい例としては、酸付加塩を挙げることができる。

この明細書の以上および以下の記述において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6、好ましくは1ないし4を意味する。

「低級アルキルチオ」、「1-低級アルキルインドリル」、「ピリジル（低級）アルキル」および「チエニル（低級）アルキル」の好適な「低級アルキル基」および低級アルキル部分としては、炭素原子1ないし6個を有する直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシルを挙げることができ、より好ましいものとしては炭素原子1ないし4個を有するものなどを挙げることができ、最も好ましいものとしてはメチル、エチル、プロピルまたはブチルを挙げることができる。

好適な「低級アルキレン基」としては、炭素原子1ないし6個を有するものであって、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テ

トラメチレン、メチルトリメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができ、より好ましいものとしてはメチレンまたはメチルメチレンを挙げることができる。

好適な「任意に置換されたアリール基」としては、適当な置換基、たとえば前記の低級アルキル、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素など）、トリハロ（低級）アルコキシ（たとえばトリフルオロメトキシなど）、N、N-ジ（低級アルキル）アミノ（たとえばN、N-ジメチルアミノなど）などを有していてもよいアリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）を挙げることができる。

「任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基」とは、前記の任意に置換されたアリールを有していてもよい前記の低級アルキルを意味する。

好適な「4-アリールピペラジン-1-イル基」としては、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-ナフチルピペラジン-1-イルなどを挙げることができる。

好適な「（低級アルキルイミノ）（任意に置換されたアリール）メチル基」としては、（メチルイミノ）（フェニル）メチルなどを挙げることができる。

「アシルアミノ」の好適な「アシル基」および「アシル部分」としては、カルバモイル、脂肪族アシル、芳香環を有するアシル（芳香族アシルと称される）または複素環を有するアシル（複素環アシルと称される）などを挙げることができる。

前記アシル基の好適な例としては、

カルバモイル；チオカルバモイル；

脂肪族アシル、たとえば低級または高級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オク

タデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど) ;

低級または高級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど) ;

低級または高級アルキルスルホニル (たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど) ;

低級または高級アルコキシスルホニル (たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど) ;

シクロ (低級) アルキルカルボニル (たとえばシクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど) ; など ;

芳香族アシル、たとえば

アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、など) ;

アル (低級) アルカノイル [たとえばフェニル (低級) アルカノイル (たとえば

フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど)、ナフチル (低級) アルカノイル (たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど) など ;

アル (低級) アルケノイル [たとえばフェニル (低級) アルケノイル (たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど)、ナフチル (低級) アルケノイル (たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルなど) など ;

アル (低級) アルコキシカルボニル [たとえばフェニル (低級) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど) など] ;

アリールオキシカルボニル [たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど ;

アリールオキシ (低級) アルカノイル (たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど) ;

アリールグリオキシロイル (たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリ

オキシロイルなど) ;

アリールスルホニル (たとえばフェニルスルホニル、p-トリルスルホニルなど) ; など ;

複素環アシル、たとえば

複素環カルボニル ;

複素環 (低級) アルカノイル (たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど) ;

複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど) ;

複素環グリオキシロイル ; など ; を挙げることができ、

前記「複素環カルボニル」、「複素環 (低級) アルカノイル」、「複素環 (低級) アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」の好適な「複素環部分」とは、より詳しくは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。

さらに、特に好ましい複素環基としては、下記の複素環基、たとえば

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員) の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど) など ;

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員 (より好ましくは5または6員) の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど ;

窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル (たとえば1H-ベンズイミダゾリルなど)、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソ

キノリル（たとえば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなど）、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタルアジニルなど；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドニルなど；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど）；

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4

-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素単環基、たとえばチオモルホリニル、チアゾリジニルなど；

硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど；

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好まし

くは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど  
;

硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル  
、ベンゾジチニルなど;

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たと  
えばベンズオキサチニルなど;など

を挙げることができる。

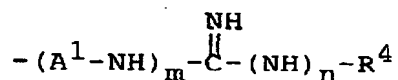
前記のアシル部分は、1ないし10個の同一または異なる適当な置換基を有し  
ていてもよい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の好ましい例としては、以下のものを挙げることができる

。

R<sup>1</sup>はシアノ基、チオカルバモイル基、

式



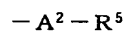
(式中、R<sup>4</sup>は水素、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ジ(低  
級アルコキシ)フェニル(低級)アルキル基、フェニル(低級)アルコキシカル  
ボニル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、低級アルキルチオ基または  
1-低級アルキルインドリル基、

A<sup>1</sup>は低級アルキレン基、

mおよびnはそれぞれ0または1、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

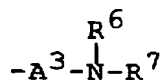


(式中、R<sup>5</sup>はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-フェニルピペラジン-1-  
イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基  
、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール  
-1-イル基、

A<sup>2</sup>は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、または

式



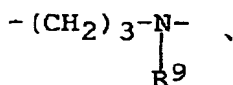
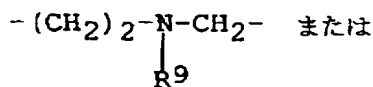
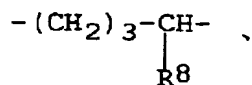
(式中、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ はそれぞれ水素、フェニル基、低級アルカノイル基、フェニル(低級)アルコキシカルボニル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3,4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ)(フェニル)メチル基、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ナフチル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルキル)フェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルコキシ)フェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリハロ)フェニル(低級)アルキル基、[トリハロ(低級)アルコキシ]フェニル(低級)アルキル基または[低級アルコキシ][トリハロ(低級)アルコキシ]フェニル(低級)アルキル基、

$\text{A}^3$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。)で表される基、

$\text{R}^2$ は水素;または

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は共に結合して、



(式中、 $\text{R}^8$ はアミノ基または低級アルカノイルアミノ基、

$\text{R}^9$ は水素、フェニル(低級)アルコキシカルボニル基またはフェニル(低



級) アルキル基、

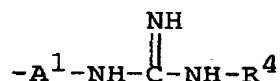
をそれぞれ示す。) を形成、

$R^3$  は 1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基または N, N-ジ (低級アルキル) アミノフェニル基、  
をそれぞれ意味する。

さらに、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。

$R^1$  はシアノ基、チオカルバモイル基、

式

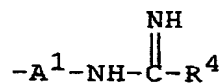


(式中、 $R^4$  は水素またはフェニル (低級) アルコキシカルボニル基、

$A^1$  は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。) で表される基、

式

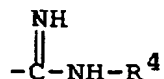


(式中、 $R^4$  はフェニル基または 1-低級アルキルインドリル基、

$A^1$  は低級アルキレン基、

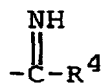
をそれぞれ示す。) で表される基、

式



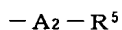
(式中、 $R^4$  は水素、低級アルキル基、フェニル (低級) アルキル基、ジ (低級アルコキシ) フェニル (低級) アルキル基、フェニル基または低級アルコキシフェニル基を示す。) で表される基、

式



(式中、 $\text{R}^4$ は低級アルキルチオ基を示す。) で表される基、

式

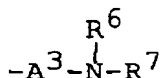


(式中、 $\text{R}^5$ はモルホリノ基、ピペリジノ基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、フタルイミド基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基またはイミダゾール-1-イル基、

$\text{A}^2$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。) で表される基、または

式



(式中、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ はそれぞれ水素、フェニル基、低級アルカノイル基、フェニル(低級)アルコキシカルボニル基、ピリジル(低級)アルキル基、チエニル(低級)アルキル基、3, 4-ジヒドロイソキノリニル基、(低級アルキルイミノ)(フェニル)メチル基、低級アルキル基、フェニル(低級)アルキル基、ナフチル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルキル)フェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリ低級アルコキシ)フェニル(低級)アルキル基、(モノーまたはジーまたはトリハロ)フェニル(低級)アルキル基、[トリハロ(低級)アルコキシ]フェニル(低級)アルキル基または[低級アルコキシ][トリハロ(低級)アルコキシ]フェニル(低級)アルキル基、

$\text{A}^3$ は低級アルキレン基、

をそれぞれ示す。) で表される基、

$\text{R}^2$ は水素、

$\text{R}^3$ は1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフ

ラニル基またはN, N-ジ（低級アルキル）アミノフェニル基、  
をそれぞれ意味する。

この発明の目的化合物（I）の製造法1ないし4を次に詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物（I）またはその塩は、化合物（I I）またはその塩を1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応させ、さらに続いて、得られた化合物（I I I）またはその塩を化合物（I V）またはその塩と反応させることによって製造することができる。

この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえばジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼン、ヘキサン、テトラヒドロフランまたは他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加熱下で行われる。

#### 製造法2

目的化合物（I）またはその塩は、化合物（I V）またはその塩を1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応させ、さらに続いて、得られた化合物（V）またはその塩を化合物（I I）またはその塩と反応させることによって製造することができる。

この反応は、前記の製造例1に記載の方法と同様の方法で実施できる。

#### 製造法3

目的化合物（I）またはその塩は、化合物（V I）またはその塩をクルチウス転位反応に付し、さらに続いて、得られた化合物（V I I）またはその塩を化合物（I V）またはその塩と反応させることによって製造することができる。

クルチウス転位反応は、ジフェニルホスホリルアジドなどの慣用の試薬を用いて実施できる。

この反応は、有機または無機の塩基、たとえばアルカリ金属重炭酸塩、トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミンなどの存在下で実施してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で行われる。

#### 製造法 4

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (V I I I) またはその塩をクルチウス転位反応に付し、さらに続いて、得られた化合物 (I X) またはその塩を化合物 (I I) またはその塩と反応させることによって製造することができる。

この反応は、前記の製造例 3に記載の方法と同様の方法で実施できる。

この発明の目的化合物 (I) は、慣用の方法、たとえば抽出、沈殿、分別晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどにより分離・精製できる。

したがって、目的化合物 (I) は、慣用の方法によってその塩に転換できる。

目的化合物 (I) および医薬として許容されるその塩としては、溶媒和 [たとえば包接化合物 (たとえば水和物など)] を挙げることができる。

この発明の目的化合物 (I) は、新規であり、5-HT拮抗作用、特に5-H

T<sub>2c</sub> 拮抗作用などの薬理活性を示し、したがって、中枢神経系 (CNS) 疾患、たとえば不安；鬱病；強迫性障害；偏頭痛；無食症；アルツハイマー病；睡眠障害；過食症；パニック発作；コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどの薬物乱用からの禁断症状；分裂病；さらには脊髄損傷および／または水頭症などの頭部損傷などに関連する疾患の治療または予防のための5-HT拮抗薬として有用である。

目的化合物 (I) の有用性を示すために、この発明の代表的化合物の薬理活性を以下に示す。

#### 試験方法

##### [<sup>3</sup>H] - メスラーギン結合

5-HT<sub>2c</sub> 結合部位に対する被験薬の親和性は、ラットの前前頭皮質における

[<sup>3</sup>H] - メスラーギン置換能力を評価することによって測定できる。用いた方法は、パズス (Pazos) らの1984年の方法と同様であった。

膜懸濁液 (500 μl) を、CaCl<sub>2</sub> 4 mMおよびアスコルビン酸0.1%を含むトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中の [<sup>3</sup>H] - メスラーギン (1 nM) と共に37℃で30分間インキューベートした。非特異結合をミアンセリン (1

$\mu\text{M}$ ) の存在下で測定した。30 nMスピペロンを用いて、5-HT<sub>2A</sub> 部位への結合を防止した。被験薬 ( $10^{-6}\text{M}$ ) を100  $\mu\text{l}$  容積に加えた。全アッセイ容積は1000  $\mu\text{l}$  であった。ブランデルセルハーベスターを用いる高速濾過によって、インキューベーションを停止し、放射能をシンチレーション計測法で測定した。

4パラメーターロジスティックプログラム (デリイーン (DeLean) 1978) を用いて  $\text{IC}_{50}$  値を求め、 $\text{pK}_i$  (阻害定数の負の対数) をチェンブルソフ (Cheng Prusoff) 式から計算した。

$$\text{Ki} = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \text{C}/\text{Kd}}$$

$\text{Ki}$  = 阻害常数  
 $\text{C}$  = [ $^3\text{H}$ ] -メスラーギンの濃度  
 $\text{Kd}$  = 5-HT<sub>2C</sub> 結合部位に対するメスラーギンの親和性

#### 試験化合物

- (1) N- (1-メチル-1H-インドール-5-イル) -N' - (3-ピリジル) ウレア (対照化合物 (A))
- (2) N- [3- (ブチルアミジノ) フェニル] -N' - [1-メチル-1H-インドール-5-イル] ウレア・ヨウ化水素酸塩
- (3) N- [3- (ベンジルアミジノ) フェニル] -N' - [1-メチル-1H-インドール-5-イル] ウレア・ヨウ化水素酸塩
- (4) N- [3- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] アミジノフェニル] -N' - [1-メチル-1H-インドール-5-イル] ウレア・ヨウ化水素酸塩

#### 試験結果

化合物	阻害率 (%)
(1)	21
(2)	77
(3)	83
(4)	82

治療または予防のための投与には、この発明の目的化合物（I）を、前記化合物を有効成分として、経口投与、非経口投与および外用に適した有機または無機の固体または液体の賦形剤などの医薬として許容される担体との混合物として含有する慣用の医薬製剤の形で用いる。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤などの固体であってもよく、または液剤、懸濁剤、シロップ、乳剤、レモナーゼ剤などの液体であってもよい。

必要に応じて、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤、他の常用添加剤、たとえば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコールなどを配合してもよい。

化合物（I）の用量は、患者の年齢および症状、疾患の種類または症状、適用せんとする化合物（I）の種類などにより変化し、それらにも依存する。一般的には、1日当たり0.01mg～約500mgまたはそれ以上の量を患者一人当たり投与すればよい。この発明の目的化合物（I）の平均1回量を約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mgとして、疾患の治療に用いればよい。

以下の製造例および実施例は、この発明を説明するために示したものである。

#### 製造例1

3-ニトロベンジルブロミド（1g）と4-メトキシベンジルアミン（2.26g）のクロロホルム（20ml）中の混合物を3時間環流した。この溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキセン：クロロホルム＝1：1）に付して、N-（4-メトキシベンジル）-3-ニトロベンジルアミンを得た。

IR（薄層）： 3300, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ）： 2.80(1H, s), 3.62(2H, s), 3.79

(3H, s), 3.87(2H, s), 6.85-6.88(2H, m), 7.23-7.27(2H, m),

7.60(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,

$J=8.1\text{Hz}$ ), 8.38(1H, s)

#### 製造例2

3-ニトロベンジルクロライド (1.01 g)、ジフェニルアミン (500 mg)、水酸化カリウム (993 mg)、炭酸カリウム (652 mg) とテトラ-*n*-ブチルアンモニウムスルフェート (79 mg) のトルエン (30 ml) 中の混合物を72℃で3時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) に付して、*N*-(3-ニトロベンジル) ジフェニルアミンを得た。

IR (ヌジール) : 1580, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 5.16(2H, s), 6.90-7.31(12H, m),

7.62(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,

$J=8.1\text{Hz}$ ), 8.19(1H, s)

質量分析 : 305 ( $M+1$ )

#### 製造例3

*N*-(4-メトキシベンジル)-3-ニトロベンジルアミン (1.8 g)、ベンジルオキシカルボニルクロライド (1 ml) とトリエチルアミン (1 ml) のトルエン (15 ml) 中の混合物を室温で3時間攪拌した。この溶液を水で2回で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) に付して、*N*-(ベンジルオキシカルボニル)-*N*-(4-メトキシベンジル)-3-ニトロベンジルアミンを得た。

IR (薄層) : 3450, 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.72(3H, s), 4.45(2H, s), 4.54

(2H, s), 5.16(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 7.11-8.11(11H, m)

#### 製造例4

下記の化合物を製造例3と同様にして得た。

*N*-(ベンジルオキシカルボニル)-*N*-(4-メチルベンジル)-3-ニト

## ロベンジルアミン

IR (薄層) : 3000, 2900, 1680  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.27(3H, s), 4.47(2H, s), 4.54

(2H, s), 5.16(2H, s), 7.12-7.4(9H, m), 7.5-7.8(2H, m),

7.90-8.12(2H, m)

製造例5

N-(3-ニトロベンジル) ジフェニルアミン (400mg)、塩化第二鉄 (150mg)、活性炭 (700mg) とヒドラジーン水和物 (260mg) のエタノール (15ml) 中の混合物を70℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を留去した。残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去して、3-(N, N-ジフェニルアミノメチル) アニリンを得た。

IR (ヌジール) : 1575, 1520  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.83(2H, s), 5.01(2H, s), 6.36-

6.47(2H, m), 6.56(1H, s), 6.86-7.28(11H, m)

質量分析 : 275 (M+1)

実施例1

m-アミノベンズニトリル (3.01g) と1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.14g) のテトラヒドロフラン (30ml) 中の溶液を室温で5時間攪拌した。溶液に5-アミノ-1-メチルインドール (2.48g) のテトラヒドロフラン (20ml) 中の溶液を加えた。溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をクロロホルム-メタノール (7:3, V/V) に溶解した。溶液から溶媒を真空中で留去して、容積を15mlとした。溶液をメタノールで希釈し、室温で一夜静置させた。生じた結晶を集め、メタノールで洗浄して、N-(3-シアノフェニル)-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル) ウレア (2.48g) を得た。濾液から、さらに生成物 (0.82g) を前記と同様にして得た。

mp : 203-208℃



IR (ヌジヨール) : 3280, 2220, 1630, 1555  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.76(3H, s), 6.35(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ),

7.14-7.75(7H, m), 8.00(1H, s), 8.60(1H, s), 8.93(1H, s)

### 実施例2

N-(3-シアノフェニル)-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ウレア(2.99g)のピリジン(30ml)とトリエチルアミン(10ml)中の溶液に、硫化水素ガスを室温で8時間徐々に通した。12時間後、溶液を水で希釈し、2時間攪拌した。生じた沈殿物を集め、水で洗浄して、N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-(3-チオカルバモイルフェニル)ウレア(3.19g)を得た。

mp : 211-214°C

IR (ヌジヨール) : 3290, 3180, 1625, 1604, 1568  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.76(3H, s), 6.34(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ),

7.12-7.70(7H, m), 7.95(1H, s), 8.42(1H, s), 8.76(1H, s),

9.46(1H, s), 9.84(1H, s)

### 実施例3

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-(3-チオカルバモイルフェニル)ウレア(1.87g)の、アセトニトリル(8ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物中の溶液に、ヨウ化メチル(2ml)を加えた。24時間後、溶液をエーテルで希釈した。生じた沈殿物を集め、エーテルで洗浄して、N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]ウレア・ヨウ化水素酸塩(2.60g)を得た。

mp : 187-196°C

IR (ヌジヨール) : 3270, 3150, 1675, 1590, 1555  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.85(3H, s), 3.77(3H, s), 6.36

(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.15-7.70(8H, m), 8.22(1H, s), 8.60(1H, s),

9.03(1H, s)

実施例4

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]ウレア(0.51g)とアニリン(0.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中の混合物を70℃で8時間攪拌した。溶媒留去後、残留物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ブタノールで2回抽出した。ブタノール層から溶媒を真空中で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム中15%メタノール)で精製して、N-[1-メチル-1H-インドール-5-イル]-N'-[3-(フェニルアミジノ)フェニル]ウレア(80mg)を非晶質粉末として得た。

IR (ヌジール) : 3430, 3300, 1690, 1630, 1570 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 6.22(1H, br s), 6.34

(1H, d, J=3Hz), 6.80-7.60(13H, m), 7.70(1H, d, J=2Hz), 8.03

(1H, s), 8.42(1H, s), 8.70(1H, s)

実施例5

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]ウレア(0.60g)と酢酸アンモニウム(0.30g)のメタノール(6ml)中の混合物を65℃で7時間加熱した。冷却後、生じた沈殿物を集め、メタノールで洗浄して、N-(3-アミジノフェニル)-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ウレア・ヨウ化水素酸塩(75mg)を得た。

mp : 214-218℃

IR (ヌジール) : 3340, 3260, 1690, 1640, 1560, 1525 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 6.32(1H, d, J=3Hz),

7.20-7.80(9H, m), 7.97(1H, s), 9.60-10.40(4H, m)

実施例6

N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N'-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]ウレア(300mg)、ブチルアミン(188mg)と酢酸(154mg)のメタノール(3ml)中の混合物を60℃で6時

間攪拌した。溶媒留去後、残留物をエーテルで1回、水で2回洗浄した。油状物をメタノールに溶解し、溶液から溶媒を真空中で留去した。残留物をエーテルで粉砕し、得られた粉末を集め、エーテルで洗浄して、N-[3-(ブチルアミノ)フェニル]-N'-[1-メチル-1H-インドール-5-イル]ウレア・ヨウ化水素酸塩(274mg)を非晶質粉末として得た。

IR (ヌジオール) : 3250, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.39(2H, m),  
1.61(2H, m), 3.36(2H, t, J=7Hz), 3.75(3H, s), 6.33(1H, d,  
J=3Hz), 7.10-6.80(7H, m), 8.00(1H, s), 9.66(1H, s), 10.10  
(1H, s)

#### 実施例7

N-[3-(ベンジルアミノ)フェニル]-N'-[1-メチル-1H-インドール-5-イル]ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例6と同様にして得た。

IR (ヌジオール) : 3250, 1660, 1620, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.76(3H, s), 4.66(2H, s), 6.35  
(1H, d, J=3Hz), 7.10-7.70(12H, m), 7.99(1H, s), 8.59(1H,  
s), 8.96(1H, s), 8.60-9.60(3H, br s)

#### 実施例8

N-[3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノフェニル]-N'-[1-メチル-1H-インドール-5-イル]ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例6と同様にして得た。

IR (ヌジオール) : 3250, 1665, 1585, 1560  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.90(2H, br t, J=7Hz), 3.62(2H,  
br t, J=7Hz), 3.72(3H, s), 3.76(6H, s), 6.34(1H, d, J=3Hz),  
6.70-7.80(9H, m), 8.00(1H, s), 9.03(1H, s), 9.41(1H, s)

#### 実施例9

N-[3-(4-メトキシフェニルアミノ)フェニル]-N'-[1-メチル-1H-インドール-5-イル]ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例6と同様に

して得た。

IR (ヌジヨール) : 3250, 1660, 1600, 1550, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.76(3H, s), 3.82(3H, s), 6.35

(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.10-7.75(12H, m), 8.12(1H, s), 8.61(1H,

s), 8.97(1H, s)

#### 実施例 10

N- (ベンゾフラン-5-イル) -N' - (3-シアノフェニル) ウレアを実施例 1 と同様にして得た。

mp : 180-187°C

IR (ヌジヨール) : 3270, 2230, 1630, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.93(1H, m), 7.25-8.00(8H, m),

8.83(1H, s), 9.00(1H, s)

#### 実施例 11

N- (ベンゾフラン-5-イル) -N' - (3-チオカルバモイルフェニル) ウレアを実施例 2 と同様にして得た。

mp : 188-194°C

IR (ヌジヨール) : 3280, 3170, 1625, 1600, 1565  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.92(1H, m), 7.25-8.00(8H, m),

8.66(1H, s), 8.84(1H, s), 9.46(1H, s), 9.84(1H, s)

#### 実施例 12

N- (ベンゾフラン-5-イル) -N' - [3- [メチルチオ (イミノ) メチル] フェニル] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 3 と同様にして得た。

mp : 190-196°C

IR (ヌジヨール) : 3180, 1675, 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.86(3H, s), 6.94(1H, m),

7.30-8.20(8H, m), 8.84(1H, s), 9.12(1H, s)

#### 実施例 13

10% Pd-C (100mg) を、1-メチル-5-ニトロインドール (50

0 mg) のエタノール (20 ml) 中の溶液に加えた。この混合物を1気圧で室温で2時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を留去した。生じた油状物から、トルエンと共に溶媒を留去した。生じた塊に1, 1'-カルボニルジイミダゾール (460 mg) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。この溶液に、3-(ジメチルアミノメチル) アニリン (341 mg) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を留去し、クロロホルム (50 ml) と水 (20 ml) との間に分配した。有機層を水 (2 x 20 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム) に付して、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル) ウレアを得た。

mp : 128-133°C

IR (ヌジヨール) : 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.16(6H, s), 2.96(1H, d, J=3.0Hz), 3.75(3H, s), 6.86(1H, d, J=6.9Hz), 7.12-7.35(5H, m), 7.45(1H, s), 7.69(1H, d, J=1.7Hz), 8.42(1H, s), 8.59(1H, s)

#### 実施例 14

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル] ウレアを実施例 13 と同様にして得た。

mp : 183-185°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.4-2.6(4H, m), 3.08-3.23(4H, m), 3.49(2H, s), 3.75(3H, s), 6.34(1H, d, J=3.0Hz), 6.76(1H, t, J=7.3Hz), 6.89-6.94(3H, m), 7.11-7.38(7H, m), 7.47(1H, s), 7.68(1H, s), 8.39(1H, s), 8.59(1H, s)

#### 実施例 15

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(3-ピペリジノメチルフェニル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 172-173°C

IR (ヌジヨール) : 1625 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.3-1.6(6H, m), 2.25-2.45(4H, m),  
3.37(2H, s), 3.75(3H, s), 6.34(1H, d, J=3.0Hz), 6.85(1H,  
d, J=7.4Hz), 7.11-7.40(6H, m), 7.68(1H, d, J=1.8Hz), 8.36  
(1H, s), 8.56(1H, s)

#### 実施例16

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(3-モルホリノメチルフェニル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 174-175°C

IR (ヌジヨール) : 1650, 1615 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.36(4H, t, J=4.4Hz), 3.42(2H,  
s), 3.58(4H, t, J=4.4Hz), 3.75(3H, s), 6.34(1H, d,  
J=2.7Hz), 6.88(1H, d, J=7.4Hz), 7.11-7.36(5H, m), 7.44(1H,  
s), 7.69(1H, d, J=1.8Hz), 8.38(1H, s), 8.57(1H, s)

#### 実施例17

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(4-フタルイミドメチルフェニル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 1760, 1700, 1665 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.41(2H, s), 6.33  
(1H, d, J=3Hz), 7.12(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.20-7.45(6H, m),  
7.67(1H, d, J=2Hz), 7.80-7.95(4H, m), 8.40(1H, s), 8.59  
(1H, s)

#### 実施例18

N-[3-(1-ホルミルアミノエチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 165-168°C

IR (ヌジヨール) : 1650, 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.36(3H, d, J=7Hz), 3.75(3H, s),  
4.80-5.10(1H, m), 6.34(1H, d, J=3Hz), 6.80-6.95(1H, m),  
7.10-7.50(6H, m), 7.69(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, s), 8.40  
(1H, s), 8.50-8.60(2H, m)

質量分析 : 337 (M+1<sup>⊕</sup>)

#### 実施例 19

N-[3-(N-メチルアニリノ)メチルフェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 143-144°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.02(3H, s), 3.75(3H, s), 4.52  
(2H, s), 7.33(1H, d, J=3.0Hz), 6.60-6.81(4H, m), 7.09-7.40  
(8H, m), 7.67(1H, d, J=1.7Hz), 8.35(1H, s), 8.54(1H, s)

質量分析 : 385 (M+1)

#### 実施例 20

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)メチルフェニル]ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 181-184°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.19-1.99(2H, m), 2.74(2H, t,  
J=6.1Hz), 3.38(2H, t, J=5.4Hz), 3.75(3H, s), 4.43(2H, s),  
6.33-6.34(1H, m), 6.42-6.49(2H, m), 6.82-6.91(3H, m), 7.10-  
7.40(6H, m), 7.66(1H, s), 8.33(1H, s), 8.53(1H, s)

質量分析 : 411 (M+1)

実施例 2 1

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - (3-アニリノメチルフェニル) ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 129-131°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.22(2H, d, J=5.9Hz), 6.19(1H, t, J=5.8Hz), 6.33(1H, d, J=2.9Hz), 6.47-6.59(2H, m), 6.92-7.40(9H, m), 7.67(1H, s), 8.35(1H, s), 8.52(1H, s)

質量分析 : 371 (M+1)

実施例 2 2

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) メチルフェニル] ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 189-190°C

IR (ヌジヨール) : 1620, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.70(2H, d, J=5.2Hz), 2.81(2H, d, J=5.2Hz), 3.54(2H, s), 3.61(2H, s), 3.75(3H, s), 6.33(1H, d, J=3.0Hz), 6.91-7.50(10H, m), 7.68(1H, s), 7.69(1H, s), 8.37(1H, s), 8.56(1H, s)

質量分析 : 411 (M+1)

実施例 2 3

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - (3-フタルイミドメチルフェニル) ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 222-226°C

IR (ヌジヨール) : 1700, 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.74(2H, s), 6.33(1H, d, J=3.0Hz), 6.87-7.44(8H, m), 7.84-7.95(4H, m), 8.56



(1H, s), 8.80(1H, s)

質量分析 : 425 (M+1)

#### 実施例 2 4

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(3-ジフェニルアミノメチルフェニル)ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 194-195°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.97(2H, s), 6.33

(1H, d, J=3.0Hz), 6.88-7.40(17H, m), 7.66(1H, d, J=1.8Hz),

8.35(1H, s), 8.57(1H, s)

質量分析 : 447 (M+1)

#### 実施例 2 5

N-[3-(1-アニリノエチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 158-162°C

IR (ヌジヨール) : 1650, 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.42(3H, d, J=7Hz), 3.75(3H, s),

4.38(1H, quint., J=7Hz), 6.14(1H, d, J=6Hz), 6.33(1H, d,

J=3Hz), 6.40-6.55(3H, m), 6.90-7.45(9H, m), 7.68(1H, s),

8.36(1H, s), 8.52(1H, s)

質量分析 : 385 (M+1<sup>⊕</sup>)

#### 実施例 2 6

N-[3-(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例 1 3 と同様にして得た。

mp : 170-175°C

IR (ヌジヨール) : 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 5.17(2H, s), 6.34

(1H, d, J=3Hz), 6.82(1H, d, J=8Hz), 6.92(1H, s), 7.05-7.45  
 (7H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 7.75(1H, s), 8.40(1H, s), 8.61  
 (1H, s)

質量分析 : 346 (M+1<sup>⊕</sup>)

#### 実施例27

N-(8-ホルミルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)  
 -N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして  
 得た。

IR (ヌジヨール) : 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.60-2.00(4H, m), 2.66(2H, br s),  
 3.75(3H, s), 5.00-5.10(1H, m), 6.33(1H, d, J=3Hz), 6.99  
 (1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.20-7.40(4H, m),  
 7.67(1H, d, J=2Hz), 8.12(1H, s), 8.30(1H, s), 8.40-8.60  
 (2H, m)

#### 実施例28

N-(2-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
 リン-7-イル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施  
 例13と同様にして得た。

mp : 218-222°C

IR (ヌジヨール) : 1700, 1660, 1615 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.73(2H, br t, J=6Hz), 3.62(2H, br  
 t, J=6Hz), 3.75(3H, s), 4.55(2H, br s), 5.13(2H, s), 6.33  
 (1H, d, J=3Hz), 7.03-7.40(6H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.43  
 (1H, br s), 8.49(1H, br s)

質量分析 : 455 (M+1<sup>⊕</sup>)

#### 実施例29

N-(2-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ

ノリン-5-イル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 153-156°C

IR (ヌジヨ-ル) : 1690, 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.71(2H, br t, J=6Hz), 3.69(2H, br t, J=6Hz), 3.75(3H, s), 4.59(2H, br s), 5.13(2H, s), 6.33(1H, d, J=3Hz), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.40(9H, m), 7.60-7.80(2H, m), 7.88(1H, br s), 8.76(1H, br s)

質量分析 : 455 (M+1<sup>⊕</sup>)

### 実施例30

N-(2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 165-167°C

IR (ヌジヨ-ル) : 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.55-2.80(4H, m), 3.50(2H, s), 3.64(2H, s), 3.75(3H, s), 6.32(1H, d, J=3Hz), 6.90-7.40(11H, m), 7.66(1H, s), 8.37(2H, br s)

質量分析 : 411 (M+1<sup>⊕</sup>)

### 実施例31

N-(1-ベンジロキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

IR (ヌジヨ-ル) : 1680, 1640, 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.84(2H, quar., J=6Hz), 2.67(2H, t, J=6Hz), 3.60-3.76(5H, m), 5.20(2H, s), 6.33(1H, d, J=3Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.50(9H, m), 7.69(1H, s),

7.84(1H, s), 8.32(1H, s), 8.52(1H, s)

### 実施例32

N-(1-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

mp : 147-152°C

IR (ヌジヨール) : 1700, 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.80-2.00(2H, m), 2.65(2H, t, J=7Hz), 3.60-3.80(5H, m), 5.19(2H, s), 6.33(1H, d, J=3Hz), 6.90-7.50(10H, m), 7.60(1H, d, J=7Hz), 7.71(1H, d, J=2Hz), 7.84(1H, s), 8.83(1H, s)

### 実施例33

N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-N'-(3-フタリイミドメチルフェニル)ウレアを実施例13と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3260, 1740, 1700, 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.21(2H, t, J=8.6Hz), 4.60(2H, t, J=8.7Hz), 4.74(2H, s), 6.71-7.03(3H, m), 7.19-7.42(3H, m), 7.66-8.10(5H, m), 8.67(1H, s), 9.13(1H, s)

質量分析 : 414 (M+1)

### 実施例34

N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(4-メトキシベンジル)-3-ニトロベンジルアミン(1.5g)のエタノール(20ml)中の溶液に、塩化第二鉄(50mg)、活性炭(500mg)とヒドラジン-水和物(2ml)を加えた。この混合物を70°Cで2時間攪拌し、濾過し、溶媒を留去した。残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。このアミンを用いて、下記の化合物を実施例13と同様にして得た。N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレア

IR (ヌジヨール) : 3300, 1700, 1610, 1560 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.74(3H, s), 3.76(3H, s), 4.36  
(4H, s), 5.18(2H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.80-6.96(3H,  
m), 7.13-7.36(13H, m), 7.70(1H, s), 8.41(1H, s), 8.61(1H,  
s)

質量分析 : 549 (M+1)

### 実施例35

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-メチルベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを  
実施例34と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3260, 1690, 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.29(3H, s), 3.76(3H, s), 4.37  
(4H, s), 5.18(2H, s), 6.34(1H, s, J=2.9Hz), 6.79(1H, s),  
7.13-7.36(15H, m), 7.70(1H, s), 8.42(1H, s), 8.63(1H, s)

### 実施例36

1-メチルインドール-5-カルボン酸 (1.0 g) のベンゼン中の懸濁液に、  
トリエチルアミン (0.80 ml) とジフェニルホスホリルアジド (1.23  
ml) を加えた。混合物を3時間環流した。冷却後、4-シアノアニリン (1.  
35 g) を加え、7時間環流した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間に分配し  
た。沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、N-(4-シアノフェニル)-N'-  
(1-メチルインドール-5-イル)ウレア (1.11 g) を得た。酢酸エチ  
ル層から、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-メチルインドール-5-  
イル)ウレアをさらに0.41 g 得た。

mp : 238-240°C

IR (ヌジヨール) : 2315, 1695, 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.76(3H, s), 6.36(1H, d, J=3Hz),  
7.15(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.28(1H, d, J=3Hz), 7.35(1H, d,  
J=9Hz), 7.60-7.80(5H, m), 8.63(1H, s), 9.11(1H, s)

質量分析 : 291 ( $M+1^{\oplus}$ )

### 実施例 3 7

N - (3-シアノフェニル) - N' - (4-ジメチルアミノフェニル) ウレア  
を実施例 3 6 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3310, 2200, 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.84(6H, s), 6.68(1H, s), 6.73

(1H, s), 7.25(1H, s), 7.29(1H, s), 7.37-7.67(3H, m), 8.32

(1H, s), 8.47(1H, s), 8.89(1H, s)

質量分析 : 281 ( $M+1$ )

### 実施例 3 8

N - (3-シアノフェニル) - N' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン  
- 7-イル) ウレアを実施例 3 6 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 2200, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.23(2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.62(2H, t,

$J=8.7\text{Hz}$ ), 6.74-6.92(2H, m), 7.40-7.64(3H, m), 7.80(1H, d,

$J=7.3\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 8.30(1H, s), 9.41(1H, s)

質量分析 : 280 ( $M+1$ )

### 実施例 3 9

N - (1-メチルインドール-5-イル) - N' - (4-チオカルバモイルフ  
エニル) ウレアを実施例 2 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 1650, 1620, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.76(3H, s), 6.35(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ),

7.15(1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,

$J=9\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.80-8.00

(3H, m), 8.55(1H, s), 8.91(1H, s), 9.30(1H, br s), 9.61

(1H, br s)

### 実施例 4 0

N - (1-メチルインドール-5-イル) - N' - [4-[メチルチオ (イミ

ノ) メチル] フェニル] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例3と同様にして得た。

mp : 95-105°C

IR (ヌジヨール) : 1645 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.83(3H, s), 3.77(3H, s), 6.36

(1H, d, J=3Hz), 7.17(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.30(1H, d,

J=3Hz), 7.37(1H, d, J=9Hz), 7.70-7.80(3H, m), 7.80-8.10(2H,

m), 8.73(1H, s), 9.34(1H, s)

質量分析 : 339 (M+1)<sup>⊕</sup>, 291 (M-48(CH<sub>3</sub>SH)+1)<sup>⊕</sup>

#### 実施例41

N-(3-チオカルバモイルフェニル)-N'-(4-ジメチルアミノフェニル) ウレアを実施例2と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3280, 1620 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.83(6H, s), 6.67(1H, s), 6.72

(1H, s), 7.24-7.39(4H, m), 7.61-7.66(1H, m), 7.91(1H, s),

8.28(1H, s), 8.71(1H, s), 9.46(1H, s), 9.84(1H, s)

質量分析 : 315 (M+1)

#### 実施例42

N-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]-N'-(4-ジメチルアミノフェニル) ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例3と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 1670 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.86(3H, s), 3.61(3H, s), 7.25-

7.76(5H, m), 7.89(1H, s), 8.16(1H, s), 9.25(1H, s), 9.29

(1H, s)

質量分析 : 329 (M+1)

#### 実施例43

N-[3-[メチルチオ(イミノ)メチル]フェニル]-N'-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル) ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例2、次

いで実施例 3 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.41(3H, s), 3.23(2H, t,

J=8.8Hz), 4.62(2H, t, J=8.7Hz), 6.73-6.90(2H, m), 7.25-7.51

(3H, m), 7.82-7.86(1H, s), 8.16-8.20(1H, m), 9.28(1H, s),

10.19(1H, s), 10.36(1H, s)

質量分析 : 328 (M+1)

#### 実施例 4 4

N-(4-アミノフェニル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)

ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 5 と同様にして得た。

mp : 167-172°C

IR (ヌジヨール) : 1650, 1630  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.77(3H, s), 6.35(1H, d, J=3Hz),

7.17(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.28(1H, d, J=3Hz), 7.34(1H, d,

J=9Hz), 7.60-7.90(5H, m), 8.60-9.40(6H, m)

質量分析 : 308 (M+1<sup>+</sup>)

#### 実施例 4 5

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[4-(フェニルアミノ

)フェニル]ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

mp : >280°C

IR (ヌジヨール) : 1685, 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.77(3H, s), 6.36(1H, d, J=3Hz),

7.15(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.29(1H, d, J=3Hz), 7.30-7.65(6H,

m), 7.70-7.75(3H, m), 7.86(2H, d, J=9Hz), 8.66(1H, s), 9.14

(1H, s)

質量分析 : 384 (M+1<sup>+</sup>)



実施例 4 6

N - [ 4 - (ベンジルアミジノ) フェニル ] - N' - ( 1 - メチルインドール  
- 5 - イル ) ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

mp : 155-165°C

IR (ヌジヨール) : 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.76(3H, s), 4.65(2H, s), 6.35

(1H, d, J=3Hz), 7.10-8.10(16H, m), 9.34(1H, s), 9.86(1H, s)

質量分析 : 398 (M+1<sup>+</sup>)

実施例 4 7

N - ( 1 - メチルインドール - 5 - イル ) - N' - [ 3 - ( 3 - フェニルプロ  
ピル ) アミジノフェニル ] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た

IR (ヌジヨール) : 3250, 1650, 1580 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.70-2.00(4H, m), 2.70(2H, m), 3.40

(2H, t, J=7Hz), 3.75(3H, s), 6.32(1H, d, J=3Hz), 7.15-7.40

(11H, m), 7.47(1H, t, J=9Hz), 7.75(2H, m), 8.06(1H, s),

9.94(1H, s), 10.40(1H, s)

質量分析 : 426 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 4 8

N - ( 1 - メチルインドール - 5 - イル ) - N' - [ 3 - ( 2 - フェニルエチ  
ル ) アミジノフェニル ] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3250, 1655, 1580, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.97(2H, t, J=8Hz), 3.36(2H, t,

J=8Hz), 3.76(3H, s), 6.35(1H, d, J=3Hz), 7.10-7.40(12H, m),

7.48(1H, t, J=8Hz), 7.64(1H, d, J=9Hz), 7.77(1H, s), 7.85

(1H, s), 8.92(1H, s), 9.28(1H, s)

質量分析 : 412 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 4 9

N- (ベンゾ [b] フラン-5-イル) -N' - [3- (フェニルアミジノ) フェニル] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

IR (ヌジヨール) : 3500-3000, 1650, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.60(1H, m), 6.90-7.00(1H, m),

7.20-7.60(10H, m), 7.70(1H, m), 7.85(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.95

(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.13(1H, m), 8.83(1H, s), 9.04(1H, s)

質量分析 : 371 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 5 0

N- [3- (フェニルアミジノ) フェニル] -N' - (4-ジメチルアミノ

フェニル) ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

mp : 166-172°C

IR (ヌジヨール) : 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.59(6H, s), 7.36-7.77(10H, m),

7.88-7.92(2H, m), 8.10(1H, s), 9.06(1H, s), 9.22-9.24(2H,

m), 9.85(1H, s), 11.43(1H, s)

質量分析 : 374 ( $M+1$ )

#### 実施例 5 1

N- [3- (フェニルアミジノ) フェニル] -N' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-イル) ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

mp : 97-105°C

IR (ヌジヨール) : 1660  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.23(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.61(2H, t,

$J=8.6\text{Hz}$ ), 6.73-7.06(5H, m), 7.30-7.62(5H, m), 7.85(1H, d,

$J=7.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 8.21(1H, s), 9.28(1H, s)

質量分析 : 373 ( $M+1$ )

実施例5.2

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(3-フタルイミドメチルフェニル)ウレア(420mg)とヒドラジン-水和物(150mg)のエタノール(100ml)中の混合物を70℃で5時間攪拌した。溶媒留去後、残留物を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。この残留物をクロロホルム-ヘキサンから再結晶して、N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(3-アミノメチルフェニル)ウレアを得た。

mp : 123-126℃

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.81(2H, s), 3.75(3H, s), 6.32

(1H, d, J=2.9Hz), 6.90(1H, d, J=7.5Hz), 7.14-7.48(8H, m),

7.74(1H, s), 9.39(1H, s), 9.51(1H, s)

質量分析 : 295 (M+1)

実施例5.3

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例5.2と同様にして得た。

mp : 173-175℃

IR (ヌジヨール) : 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.65(2H, s), 3.75(3H, s), 6.33

(1H, d, J=3Hz), 7.10-7.45(7H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.44

(1H, s), 8.54(1H, s)

質量分析 : 295 (M+1<sup>⊕</sup>)

実施例5.4

N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-N'-(3-アミノメチルフェニル)ウレアを実施例5.2と同様にして得た。

mp : 151-153℃

IR (ヌジヨール) : 3240, 1650, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.22(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.02(2H, s), 4.61(2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.72-6.95(3H, m), 7.16-7.37(3H, m), 7.86(1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s), 9.07(1H, s)

質量分析 : 284 ( $M+1$ )

#### 実施例 5 5

7-ニトロベンゾ [b] フラン (1.23 g) のエタノール (100 ml) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (660  $\mu\text{l}$ )、塩化第二鉄 (20 mg) と活性炭 (200 mg) を加えた。混合物を 70°C で 2 時間攪拌し、濾過し、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去して、7-アミノベンゾ [b] フランを得た。これを用いて、下記の化合物を実施例 13、次いで実施例 52 と同様にして得た。

N- (3-アミノメチルフェニル) -N' - (ベンゾ [b] フラン-7-イル) ウレア

IR (ヌジヨール) : 1680  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.71(2H, s), 6.95-6.98(2H, m), 7.13-7.43(5H, m), 7.98-8.06(2H, m), 8.87(1H, s), 9.15(1H, s)

質量分析 : 282 ( $M+1$ )

#### 実施例 5 6

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- [(3-ベンジルオキシカルボニルグアニジノ) メチル] フェニル] ウレア (100 mg)、テトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合物に、10%パラジウム炭 (30 mg) を加えた。この混合物を 1 気圧で室温で 1 時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を留去した。生じた油状物をジイソプロピルエーテルで粉砕して、N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- (グアニジノメチル) フェニル] ウレアを得た。

IR (ヌジヨール) : 1650, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.33(2H, s), 6.33

(1H, d, J=2.9Hz), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.14-7.73(9H, m)

質量分析 : 337 (M+1)

#### 実施例 5 7

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレア (1 g) のメタノール (15 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) 中の混合物に、10%パラジウム炭を加えた。この混合物を1気圧で室温で1時間水素化し、濾過し、溶媒を留去した。生じた油状物をジイソプロピルエーテルで粉砕して、N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(4-メトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを得た。

mp : 78-80°C

IR (ヌジール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.80-3.00(1H, m), 3.63(4H, s),

3.73(3H, s), 3.75(3H, s), 6.34(1H, s), 6.86-6.90(3H, m),

7.10-7.50(6H, m), 7.69(1H, s), 8.41(1H, s), 8.55(1H, s)

質量分析 : 415 (M+1)

#### 実施例 5 8

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(4-メチルベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例 5 7と同様にして得た。

mp : 92-94°C

IR (ヌジール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.28(3H, s), 3.64-3.65(4H, m),

3.75(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.91(1H, d, J=6.9Hz),

7.10-7.43(11H, m), 7.69(1H, d, J=1.5Hz), 8.41(1H, s), 8.56

(1H, s)

質量分析 : 533 (M+1)

#### 実施例 5 9

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(メチルアミノメチル)フェニル]ウレア・マレイン酸塩を実施例34、次いで実施例57と同様にして得た。

mp : 172-175°C

IR (ヌジヨール) : 3300, 1630, 1610  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.56(3H, s), 3.76(3H, s), 4.10

(2H, s), 6.04(2H, s), 6.34(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,

$J=6.7\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 7.27-7.42(4H, m),

7.70-7.71(2H, m), 8.57(1H, s), 8.6-8.9(3H, m)

質量分析 : 309 ( $M+1$ )

#### 実施例60

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ウレアを実施例57と同様にして得た。

mp : 174-177°C

IR (ヌジヨール) : 1600, 1640  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.96(2H, t,

$J=6\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.84(2H, s), 6.33(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.95

(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10-7.40(5H, m), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.45

(1H, s), 8.48(1H, s)

質量分析 : 321 ( $M+1^{\oplus}$ )

#### 実施例61

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ウレアを実施例57と同様にして得た。

mp : 167-169°C

IR (ヌジヨール) : 1625  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.03(2H, t,

$J=6\text{Hz}$ ), 3.76(3H, s), 3.84(2H, s), 6.34(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.70

(1H, d, J=7Hz), 7.00-7.20(2H, m), 7.26(1H, d, J=3Hz), 7.34

(1H, d, J=9Hz), 7.70-7.80(3H, m), 8.86(1H, s)

質量分析 : 321 ( $M+1^+$ )

#### 実施例 6 2

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(1,2,3,4-テトラ  
ヒドロキノリン-5-イル)ウレアを実施例57と同様にして得た。

mp : 180-185°C

IR (ヌジヨール) : 1620, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.83(2H, br s), 2.51(2H, br s),

3.12(2H, br s), 3.75(3H, s), 5.59(1H, br s), 6.17(1H, d,

J=8Hz), 6.33(1H, d, J=3Hz), 6.70-7.40(5H, m), 7.57(1H, s),

7.69(1H, s), 8.70(1H, s)

質量分析 : 321 ( $M+1^+$ )

#### 実施例 6 3

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-(1,2,3,4-テトラ  
ヒドロキノリン-7-イル)ウレアを実施例57と同様にして得た。

mp : 225-230°C

IR (ヌジヨール) : 1640, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.60-1.90(2H, m), 2.40-2.65(2H,

m), 3.10-3.20(2H, m), 3.75(3H, s), 5.60(1H, br s), 6.32

(1H, d, J=3Hz), 6.45(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 6.60-6.75(2H, m),

7.11(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.25(1H, d, J=3Hz), 7.31(1H, d,

J=9Hz), 7.66(1H, d, J=2Hz), 8.16(1H, s), 8.26(1H, s)

質量分析 : 321 ( $M+1^+$ )

#### 実施例 6 4

N-[3-(1-ホルミルアミノエチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレア(0.30g)のエタノール(10ml)中の溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.7ml)を加えた。混合物を9時間環流した。溶媒留去後、生じた塊を水と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルム-メタノール-アンモニア水(10:1:0~10:1:0.05)を溶離溶媒として用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、N-[3-(1-アミノエチル)フェニル]-N'-[1-メチルインドール-5-イル]ウレア(0.19g)を得た。

mp: 90-110°C (非晶質)

IR (ヌジヨール): 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.29(3H, d, J=6Hz), 3.75(3H, s),

4.03(1H, q, J=6Hz), 6.33(1H, d, J=3Hz), 7.10-7.40(5H, m),

7.47(1H, s), 7.70(1H, s), 8.56(1H, s), 8.70(1H, s)

質量分析: 309 (M+1<sup>⊕</sup>), 617 (2M+1<sup>⊕</sup>)

#### 実施例6.5

N-(8-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例6.4と同様にして得た。

mp: 175-180°C

IR (ヌジヨール): 1665, 1595 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.50-2.10(4H, m), 2.45-2.70(2H,

m), 3.75(3H, s), 4.00(1H, br s), 6.32(1H, d, J=3Hz), 6.98

(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.20-7.35(3H, m),

7.52(1H, d, J=2Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz), 8.69(2H, s)

質量分析: 318 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>⊕</sup>

#### 実施例6.6

N-[4-(アミノメチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5



－イル) ウレア (0.10 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、[(メチルチオ) (イミノ) メチル] ベンゼン・ヨウ化水素酸塩 (95 mg) を加えた。混合物を100℃で5時間攪拌した。冷却後、混合物を水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性にしてpH=12とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (9:1:0.1, V/V) を溶離溶媒として用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、N-[4-[(イミノ) (フェニル) メチル] アミノメチル] フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル) ウレア (0.08 g) を得た。

mp : 120-130℃

IR (ヌジヨール) : 1650, 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.36(2H, s), 6.33

(1H, d, J=3Hz), 7.14(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.20-7.50(10H, m),

7.69(1H, d, J=2Hz), 7.75-7.85(2H, m), 8.53(1H, br s), 8.67

(1H, br s)

質量分析 : 398 (M+1<sup>+</sup>)

#### 実施例 6.7

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(イミノ) (フェニル) メチル] アミノメチル] フェニル] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例 6 と同様にして得た。

mp : 144-147℃

IR (ヌジヨール) : 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.76(3H, s), 4.67(2H, s), 6.34

(1H, d, J=2.9Hz), 7.01(1H, d, J=6.8Hz), 7.15(1H, dd,

J=8.7Hz, 1.9Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.6-7.9(9H, m), 8.55(1H,

s), 8.76(1H, s), 9.1-9.7(1H, m), 10-10.4(1H, m)

質量分析 : 398 (M+1)

実施例68

N-[3-[1-[[(イミノ)(フェニル)メチル]アミノ]エチル]フェニル]-N'-[1-メチルインドール-5-イル]ウレアを実施例66と同様にして得た。

mp : 110-125°C

IR (ヌジヨール) : 1650, 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.75(3H, s),

4.70-4.80(1H, m), 6.33(1H, d, J=3Hz), 6.90(2H, br s), 7.00-

7.50(10H, m), 7.69(1H, d, J=2Hz), 7.75-7.85(2H, m), 8.44

(1H, s), 8.61(1H, s)

質量分析 : 412 (M+1<sup>+</sup>)

実施例69

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[[(1-メチルインドール-5-イル)(イミノ)メチル]アミノ]メチル]フェニル]ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例66と同様にして得た。

mp : 164-172°C

IR (ヌジヨール) : 1640, 1580 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.76(3H, s), 3.88(3H, s), 4.69

(2H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.67(1H, d, J=3.1Hz), 7.02

(1H, d, J=6.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.8Hz, 1.9Hz), 7.27-7.36

(4H, m), 7.56-7.72(5H, m), 8.15(1H, s), 8.51(1H, s), 8.73

(1H, s), 9.00(1H, s), 9.41(1H, s), 10.08(1H, s)

質量分析 : 451 (M+1)

実施例70

N-[3-[[(イミノ)(フェニル)メチル]アミノ]メチル]フェニル]-N'-(ベンゾ[b]フラン-7-イル)ウレア・塩酸塩を実施例66と同様にして得た。

mp : 132-165°C

IR (ヌジヨール) : 1680, 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 6.98-7.48

(6H, m), 7.60-8.05(8H, m), 9.12(1H, s), 9.36(1H, s), 9.66

(1H, s), 9.80(1H, s), 10.39(1H, s)

質量分析 : 385 (M+1)

#### 実施例 7 1

N- [3- [ [(イミノ) (フェニル) メチル] アミノメチル] フェニル] -  
N' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-イル) ウレア・塩酸塩を実  
施例 6 6 と同様にして得た。

mp : 132-165°C

IR (ヌジヨール) : 1660, 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.22(2H, t, J=8.7Hz), 4.59(2H, t,

J=8.7Hz), 4.71(2H, s), 6.72-6.89(2H, m), 7.03(1H, d,

J=7.4Hz), 7.27-7.43(2H, m), 7.59-7.86(7H, m), 8.33(1H, d,

J=6.3Hz), 9.39(1H, s), 9.58(1H, s), 9.67(1H, s), 10.40(1H,

s)

質量分析 : 387 (M+1)

#### 実施例 7 2

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- (アミノメチル) フ  
ェニル] ウレア (280mg) と N-ベンジルオキシカルボニル-S-メチルイ  
ソチオウレア (230mg) のイソプロピルアルコール (15ml) 中の混合物  
を 80°C で一夜加熱した。溶媒留去後、残留物をクロロホルムに溶解し、1N水  
酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒  
を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム中2%メタ  
ノール) に付して、N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- [  
(3-ベンジルオキシカルボニルグアニジノ) メチル] フェニル] ウレアを得た  
。

IR (ヌジヨール) : 3410, 1650, 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.75(3H, s), 4.3-4.4(2H, m), 4.97  
(2H, s), 6.33-6.34(1H, m), 6.83-6.87(1H, m), 7.11-7.68(14H,  
m), 8.38(1H, s), 8.59(1H, s)

### 実施例 7 3

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(アミノメチル)フェニル]ウレア (500mg)、臭化ベンジル (318mg) と炭酸カリウム (257mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (15ml) 中の混合物を100℃で3時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) に付して、エーテルで粉砕して、N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(ベンジルアミノメチル)フェニル]ウレアを得た。

mp : 119-123℃

IR (ヌジヨール) : 1610  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.66(2H, s), 3.71(2H, s), 3.75  
(3H, s), 6.34(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.13-  
7.44 (12H, m), 7.70(1H, s), 8.44(1H, s), 8.59(1H, s)

質量分析 : 385 (M+1)

### 実施例 7 4

N-[3-(ベンジルアミノメチル)フェニル]-N'-(ベンゾ[b]フラン-7-イル)ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 78-82℃

IR (ヌジヨール) : 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.70(2H, s), 3.73(2H, s), 6.99-  
7.47(12H, m), 7.96-8.05(2H, m), 8.83(1H, s), 9.15(1H, s)

質量分析 : 372 (M+1)

### 実施例 7 5

N-[3-(ベンジルアミノメチル)フェニル]-N'-(2,3-ジヒドロ

ベンゾ [b] フラン-7-イル) ウレア・塩酸塩を実施例 7 3 と同様にして得た。

mp : 106-112°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.22(2H, t, J=8.6Hz), 4.09-4.15

(4H, m), 4.59(2H, t, J=8.6Hz), 6.72-6.89(2H, m), 7.17(1H,

d, J=7.4Hz), 7.29-7.64(8H, m), 7.82(1H, d, J=7.7Hz), 8.37

(1H, s), 9.54(1H, s), 9.75(2H, s)

質量分析 : 387 (M+1)

#### 実施例 7 6

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2-フルオロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例 7 3 と同様にして得た。

mp : 109-112°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.69(4H, s), 3.75(3H, s), 6.34

(1H, d, J=2.9Hz), 6.93(1H, d, J=7.4Hz), 7.11-7.55 (11H, m),

7.68 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.55 (1H, s)

質量分析 : 403 (M+1)

#### 実施例 7 7

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(3-クロロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例 7 3 と同様にして得た。

mp : 124-125°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.75(1H, s), 3.65(2H, s), 3.70

(2H, s), 3.75(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.8Hz), 6.92(1H, d,

J=7.4Hz), 7.12-7.45(11H, m), 7.70(1H, d, J=1.7Hz), 8.40 (1H,

s), 8.55(1H, s)

質量分析 : 419 (M+1)

#### 実施例 7 8

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2-クロロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 126-136°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.69(1H, s), 3.71(2H, s), 3.75

(3H, s), 3.78(2H, s), 6.34(1H, d, J=2.8Hz), 6.95(1H, d,

J=7.3Hz), 7.12-7.44(9H, m), 7.59(1H, d, J=6.2Hz), 7.69(1H,

s), 8.40(1H, s), 8.54(1H, s)

質量分析 : 419 (M+1)

#### 実施例 79

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(4-クロロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 114-119°C

IR (ヌジヨール) : 1610 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.64(2H, s), 3.68(2H, s), 3.75

(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.12-

7.43(11H, m), 7.68(1H, s), 8.40(1H, s), 8.54(1H, s)

質量分析 : 419 (M+1)

#### 実施例 80

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(4-クロロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 141-144°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.66(2H, s), 3.69(2H, s), 3.75

(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.6Hz), 6.93(1H, d, J=7.6Hz), 7.10-

7.44(11H, m), 7.69(1H, s), 8.44(1H, s), 8.58(1H, s)

質量分析 : 403 (M+1)

#### 実施例 81

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(3,5-ジクロロベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 155-159°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1570 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.87(1H, s), 3.64(2H, s), 3.70

(2H, s), 3.75(3H, s), 6.33(1H, d, J=2.8Hz), 6.97(1H, d,

J=7.3Hz), 7.13-7.44(9H, m), 7.71(1H, s), 8.41(1H, s), 8.55

(1H, s)

質量分析 : 453 (M)

#### 実施例82

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(N-メチル-N-ベンジルアミノ)メチル]フェニル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 78-80°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.10(3H, s), 3.46(2H, s), 3.50

(2H, s), 3.76(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.92(1H, d,

J=7.4Hz), 7.13-7.70(12H, m), 8.61(1H, s), 8.77(1H, s)

質量分析 : 399 (M+1)

#### 実施例83

N-(4-(ジベンジルアミノ)メチル)フェニル-N'-[1-メチルインドール-5-イル]ウレアを実施例73と同様にして得た。

mp : 181-183°C

IR (ヌジヨール) : 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.44(2H, s), 3.49(4H, s), 3.75

(3H, s), 6.33(2H, d, J=3Hz), 7.13(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.20-

7.50(16H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.41(1H, br s), 8.54(1H,

br s)

質量分析 : 475 ( $M+1^+$ )

#### 実施例 8.4

N-[4-(アミノメチル)フェニル]-N'-[1-メチルインドール-5-イル]ウレア (0.15 g) のトルエン (5 ml) 中の懸濁液に、ベンズアルデヒド (0.052 ml) を加えた。混合物を窒素雰囲気下で4時間環流した。

溶媒留去後、残留物をエタノール (15 ml) に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウ

ム (57.9 mg) を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。溶媒留去後、残留物を水とクロロホルムとの間に分配した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルム-メタノール (0~5%、V/V) を溶離溶媒として用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、N-[4-(ベンジルアミノメチル)フェニル]-N'-[1-メチルインドール-5-イル]ウレア (0.11 g) を得た。

mp : 125-130℃

IR (ヌジヨール) : 1640  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.62(2H, s), 3.68(2H, s), 3.75

(3H, s), 6.33(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.10-7.45(12H, m), 7.68(1H, d,

$J=2\text{Hz}$ ), 8.40(1H, br s), 8.51(1H,

br s)

質量分析 : 385 ( $M+1^+$ ), 278 ( $M-\text{phCH}_2\text{NH}^+$ )

#### 実施例 8.5

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2,6-ジメトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例8.4と同様にして得た。

mp : 168-171℃

IR (ヌジヨール) : 1610, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.34(4H, s), 3.75(3H, s), 3.77



(7H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.64(1H, s), 6.68(1H, s),  
 6.87(1H, d, J=7.4Hz), 7.12-7.31(6H, m), 7.47(1H, s), 7.69  
 (1H, d, J=1.7Hz), 8.50(1H, s), 8.64(1H, s)

質量分析 : 445 (M+1)

#### 実施例 8 6

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(3-ピリジルメチ  
 ルアミノメチル)フェニル]ウレアを実施例 8 4 と同様にして得た。

mp : 115-122°C

TR (ヌジヨール) : 1650, 1600, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.84(1H, s), 3.66(2H, s), 3.71

(2H, s), 3.75(3H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.93(1H, d,  
 J=7.3Hz), 7.13-7.44(7H, m), 7.70-7.80(2H, m), 8.41-8.55(4H,  
 m)

質量分析 : 386 (M+1)

#### 実施例 8 7

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2,5-ジフル  
 オロベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例 8 4 と同様にして得た。

mp : 121-130°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.72(1H, s), 3.68(2H, s), 3.72

(2H, s), 3.75 (3H, s), 6.34(1H, d, J=2.9Hz), 6.93(1H, d,  
 J=7.4Hz), 7.12-7.44(9H, m), 7.69 (1H, s), 8.40(1H, s), 8.55  
 (1H, s)

質量分析 : 421 (M+1)

#### 実施例 8 8

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2-メトキシベ  
 ンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例 8 4 と同様にして得た。

mp : 124-140°C

IR (ヌジヨ-ル) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.68-3.69(4H, m), 3.75(3H, s),  
3.77(3H, s), 6.33(1H, d, J=2.9Hz), 6.89-6.98(3H, m), 7.12-  
7.45(8H, m), 7.69(1H, d, J=1.7Hz), 8.42(1H, s), 8.57(1H,  
s)

質量分析 : 415 (M+1)

#### 実施例 8 9

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(1-ナフチル)  
メチルアミノメチル]フェニル]ウレアを実施例 8 4と同様にして得た。

mp : 74-78°C

IR (ヌジヨ-ル) : 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 3.79(2H, s), 4.14  
(2H, s), 6.34(1H, d, J=2.8Hz), 6.98(1H, d, J=7.3Hz), 7.13-  
7.94(14H, m), 8.10-8.20(1H, m), 8.41(1H, s), 8.56(1H, s)

質量分析 : 435 (M+1)

#### 実施例 9 0

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2, 4, 6-トリ  
メトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例 8 4と同様にし  
て得た。

mp : 144-152°C

IR (ヌジヨ-ル) : 1700, 1610, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.76(3H, s), 3.79(9H, s), 3.88  
(2H, s), 3.96(2H, s), 6.28(2H, s), 6.33(1H, d, J=2.8Hz),  
7.05(1H, d, J=7.7Hz), 7.16(1H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.40(4H,  
m), 7.65(1H, s), 7.71(1H, s), 8.83(1H, s), 8.99(1H, s)

質量分析 : 475 (M+1)

#### 実施例 9 1

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノメチル]フェニル]ウレアを実施例84と同様にして得た。

mp : 108-111°C

IR (ヌジヨール) : 1610, 1600, 1580, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.66(2H, s), 3.72(2H, s), 3.75-

3.77(9H, m), 6.34(1H, d, J=3.0Hz), 6.47-6.55(2H, m), 6.94

(1H, d, J=7.4Hz), 7.12-7.38(7H, m), 7.45(1H, s), 7.70(1H,

d, J=1.6Hz), 8.52(1H, s), 8.67(1H, s)

質量分析 : 445 (M+1)

#### 実施例92

N-[3-(1-ベンジルアミノエチル)フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレアを実施例84と同様にして得た。

mp : 75-90°C

IR (ヌジヨール) : 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.27(3H, d, J=7Hz), 3.40-3.80(3H,

m), 3.76(3H, s), 6.34(1H, d, J=3Hz), 6.95(1H, d, J=7Hz),

7.10-7.50(12H), 7.69(1H, d, J=2Hz), 8.39(1H, s), 8.55(1H,

s)

#### 実施例93

N-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-N'-[3-(ベンジルアミノメチル)フェニル]ウレアを実施例84と同様にして得た。

mp : 130-131°C

IR (ヌジヨール) : 1620, 3260 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.68(2H, s), 3.72(2H, s), 6.90-

6.97(2H, m), 7.18-7.51(10H, m), 7.84(1H, d, J=2.0Hz), 7.93

(1H, d, J=2.2Hz), 8.64-8.65(2H, m)

質量分析 : 372 (M+1)

実施例 9 4

N- (ベンゾ [b] フラン-5-イル) -N' - [3- [(2, 4, 6-トリ  
メトキシベンジル) アミノメチル] フェニル] ウレア・酢酸塩を実施例 8 4 と同  
様にして得た。

mp : 95-110°C

IR (ヌジヨール) : 1660 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.78-3.89(13H, m), 6.27(1H, s),  
6.90(1H, s), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.26-7.60(5H, m), 7.84  
(1H, s), 7.93(1H, d, J=2.1Hz), 8.98(1H, d, J=6.3Hz)

質量分析 : 462 (M+1)

実施例 9 5

N- [3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) アミノメチル] フェニル] -N'  
- (1-メチルインドール-5-イル) ウレアを実施例 8 4 と同様にして得た。

mp : 100-110°C

IR (ヌジヨール) : 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.67(3H, s), 3.73(4H, s), 3.75  
(6H, s), 6.33(1H, d, J=2.9Hz), 6.88-7.00(4H, m), 7.11-7.50  
(6H, m), 7.68(1H, s), 7.69(1H, s), 8.45(1H, s), 8.59(1H,  
s)

質量分析 : 445 (M+1)

実施例 9 6

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- [(2, 4, 6-トリ  
リメチルベンジル) アミノメチル] フェニル] ウレアを実施例 8 4 と同様にして  
得た。

mp : 178-179°C

IR (ヌジヨール) : 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.18(3H, s), 2.26(6H, s), 3.58

(2H, s), 3.73(2H, s), 3.75(3H, s), 6.33(1H, d, J=3.0Hz),  
 6.78(2H, s), 6.96(1H, d, J=7.4Hz), 7.11-7.45(7H, m), 7.68  
 (1H, d, J=1.7Hz), 8.52(1H, s), 8.58(1H, s)

質量分析 : 427 (M+1)

#### 実施例 9 7

N-(ベンゾ [b] フラン-5-イル) -N'-[3-[(2, 4, 6-トリ  
 メチルベンジル) アミノメチル] フェニル] ウレアを実施例 8 4 と同様にし得  
 た。

mp : 183-185°C

IR (ヌジヨール) : 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.18(3H, s), 2.26(6H, s), 3.59  
 (2H, s), 3.75(2H, s), 6.78(2H, s), 6.90(1H, t, J=0.86Hz),  
 6.99(1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.52(5H, m), 7.83(1H, d,  
 J=2.0Hz), 7.93(1H, d, J=2.2Hz), 8.60(1H, s), 8.63(1H, s)

質量分析 : 414 (M+1)

#### 実施例 9 8

N-[3-[(3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) アミノメチル] フ  
 ェニル] -N'-(1-メチルインドール-5-イル) ウレア・ヨウ化水素酸塩  
 を実施例 6 6 と同様にし得た。

mp : 224-228°C

IR (ヌジヨール) : 1600, 1630, 1675 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.03(2H, t, J=6.4Hz), 3.54(2H, t,  
 J=6.7Hz), 3.75(3H, s), 4.66(2H, s), 6.33(1H, d, J=2.9Hz),  
 6.97(1H, d, J=7.1Hz), 7.13(1H, dd, J=8.7Hz, 1.9Hz), 7.26-  
 7.74(9H, m), 8.06(1H, d, J=7.7Hz), 8.46(1H, s), 8.68(1H,  
 s), 9.90(2H, s)

質量分析 : 424 (M+1)

#### 実施例 9 9

N- [3- [ [ (メチルイミノ) (フェニル) メチル] アミノメチル] フェニル] -N' - (1-メチルインドール-5-イル) ウレアを実施例66と同様にして得た。

mp : 138-152°C

IR (ヌジヨール) : 1640 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 互変異性体の混合物, [主, 3.07

(3H, s), 4.36(2H, s)], [副, 2.82(2H, s), 4.62(2H, s)],

[両方, 3.76(3H, s), 6.34-6.35(1H, m), 6.75-6.79(1H, m),

7.00-7.68(14H, m), 8.48-8.51(1H, m), 8.64-8.71(1H, m), 9.6-

9.8(1H, m)]

質量分析 : 412 (M+1)

#### 実施例100

N- (ベンゾ [b] フラン-7-イル) -N' - (3-シアノフェニル) ウレアを実施例1と同様にして得た。

mp : 208-215°C (MeOH)

IR (ヌジヨール) : 3300, 2240, 1640, 1610, 1560 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.19(1H, t,

J=8Hz), 7.31(1H, d, J=7Hz), 7.48(2H, m), 7.68(1H, d,

J=9Hz), 7.94(1H, d, J=7Hz), 8.04(2H, m), 8.99(1H, s), 9.46

(1H, s)

#### 実施例101

N- (ベンゾ [b] フラン-7-イル) -N' - (3-チオカルバモイルフェニル) ウレアを実施例2と同様にして得た。

mp : 155-164°C

IR (ヌジヨール) : 3270, 1630, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.14-7.46(4H,

m), 7.75(1H, m), 7.98-8.08(2H, m), 8.60(1H, s), 9.35(1H,

s), 9.51(1H, s), 9.89(1H, s)

実施例102

N- (ベンゾ [b] フラン-7-イル) -N' - [3- [メチルチオ (イミノ)  
メチル] フェニル] ウレア・ヨウ化水素酸塩を実施例3と同様にして得た。

mp : 180-182°C

IR (ヌジヨール) : 3400, 3170, 1680, 1625, 1550 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.86(3H, s), 7.00(1H, d, J=2Hz),  
7.20(1H, t, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=7Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz),  
7.60(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz),  
8.08(1H, d, J=2Hz), 8.20(1H, m), 8.94(2H, s), 9.56(1H, s)

実施例103

N- (ベンゾ [b] フラン-7-イル) -N' - [3- (フェニルアミジノ)  
フェニル] ウレアを実施例6と同様にして得た。

mp : 190-200°C

TR (ヌジヨール) : 3200, 1675, 1650, 1625, 1590, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.01(1H, d, J=2Hz), 7.19(1H, t,  
J=8Hz), 7.32(1H, d, J=7Hz), 7.40-7.80(8H, m), 7.96(1H, d,  
J=7Hz), 8.08(1H, d, J=2Hz), 8.14(2H, m), 9.00(2H, m), 9.51  
(1H, s)

実施例104

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- [(2-チエニルメ  
チル) アミノメチル] フェニル] ウレアを実施例84と同様にして得た。

実施例105

N- (1-メチルインドール-5-イル) -N' - [3- [[ (3-トリフル  
オロメトキシフェニル) メチル] アミノメチル] フェニル] ウレアを実施例84  
と同様にして得た。

実施例106

N- [3- [[ (3-メトキシフェニル) メチル] アミノメチル] フェニル]  
-N' - (1-メチルインドール-5-イル) ウレアを実施例84と同様にして

得た。

実施例107

N-[3-[[(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]  
]アミノメチル]フェニル]-N'-(1-メチルインドール-5-イル)ウレ  
アを実施例84と同様にして得た。

実施例108

N-(1-メチルインドール-5-イル)-N'-[3-(フェネチルアミノ  
メチル)フェニル]ウレアを実施例84と同様にして得た。



【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D209/08 A61K31/33 A61K31/17 C07D403/12 C07D401/12 C07D405/12 C07C327/48 C07C327/58 C07C275/58		Internat. Application No. <b>PCT/JP 96/01500</b>
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 14801 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 7 July 1994 see claims	1,8,9
A	WO,A,93 18928 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 see claims	1,8
A	WO,A,92 05170 (BEECHAM GROUP PLC) 2 April 1992 see claims; example 2	1,8
A	WO,A,95 06044 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2 March 1995 see claims	18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  <b>13 September 1996</b>		Date of mailing of the international search report  <b>20.09.96</b>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Van Bijlen, H</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP 96/01500

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 11 is directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

**PCT/JP 96/01500**

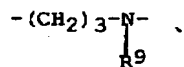
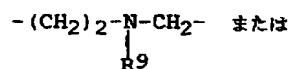
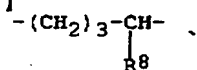
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9414801	07-07-94	NONE	
WO-A-9318028	16-09-93	EP-A- 0630373	28-12-94
		JP-T- 7504429	18-05-95
		US-A- 5508288	16-04-96
		ZA-A- 9301713	22-09-94
WO-A-9205170	02-04-92	AU-B- 642041	07-10-93
		AU-A- 8503891	15-04-92
		CA-A- 2091246	14-03-92
		EP-A- 0550507	14-07-93
		JP-T- 6500551	20-01-94
		US-A- 5328922	12-07-94
WO-A-9506044	02-03-95	EP-A- 0714389	05-06-96

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/275		A 6 1 K 31/275
31/34		31/34
31/40	A A B	31/40 A A B
31/415		31/415
31/445	A D Q	31/445 A D Q
31/47		31/47
31/495	A E N	31/495 A E N
31/535		31/535
C 0 7 C 273/00		C 0 7 C 273/00
273/18		273/18
327/48		327/48
327/58		327/58
C 0 7 D 209/08		C 0 7 D 209/08
209/48		307/79
307/79		401/12 2 0 9
401/12	2 0 9	403/12 2 0 9
403/12	2 0 9	405/12 2 0 9
405/12	2 0 9	209/48 Z

(72)発明者 加藤 眞行  
京都府京都市西京区御陵大枝山町6-16-12

【要約の続き】



(式中、R<sup>8</sup>はアミノ基またはアシルアミノ基、R<sup>9</sup>は水素、アシル基または任意に置換されたアリールを有していてもよい低級アルキル基、をそれぞれ示す。)を形成、R<sup>3</sup>は1-低級アルキルインドリル基、ベンゾフランニル基、ジヒドロベンゾフランニル基または任意に置換されたアリール基、をそれぞれ意味する。]で表される化合物および医薬として許容されるその塩であって、5-HT媒介疾患の予防および治療のための医薬として有用である。